

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

AN 89-359871 [49] WPIDS

DNC C89-159421

TI Active ingredient fixing compsn. - contg. active ingredient drug in crystals and crystal of meso-erythritol.

DC B07

PA (MITU) MITSUBISHI KASEI CORP; (NIKM) NIKKEN CHEM KK

CYC 1

✓ PI JP 01268627 A 891026 (8949)* 4 pp

JP 07023304 B2 950315 (9515) 4 pp A61K009-14

ADT JP 01268627 A JP 88-94511 880419; JP 07023304 B2 JP 88-94511 880419

FDT JP 07023304 B2 Based on JP 01268627

PRAI JP 88-94511 880419

IC A61K009-14; A61K047-00

ICM A61K009-14

ICS A61K047-10

AB ***JP*** ***01268627*** ***A*** UPAB: 930923

Active ingredient fixing compsn. contains active ingredient (e.g. drug or nutrition) in crystals and/or crystal drugs of meso-erythritol. Pref. supersaturated aq. soln. of erythritol (of at least 30 wt.% 50 wt.%) is crystallised in presence of active ingredient under cooling by pref. stationary method. In case active ingredient is hygroscopic (e.g. L-lysine, streptomycin or vitamin B1) obtd. crystals are covered with additional layer of erythritol by further crystallising in erythritol supersatd. soln. or by vacuum drying and dipping in melted erythritol, opt. contg. small amt. of sugar or sugar-alcohol.

USE/ADVANTAGE - Compsn. is not hygroscopic nor labile on exposure to air. It is of good appearance and taste, easy to be packed and handled.

0/0

FS CPI

FA AB; DCN

MC CPI: B02-S; B03-B; B03-C; B10-B01B; B10-E04C; B12-M06; B12-M11H

⑫ 公開特許公報(A) 平1-268627

⑤ Int.Cl.⁴A 61 K 9/14
47/00

識別記号

3 1 0

庁内整理番号

B-7417-4C
A-7417-4C

④ 公開 平成1年(1989)10月26日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 薬剤成分固定化組成物

⑰ 特 願 昭63-94511

⑱ 出 願 昭63(1988)4月19日

⑲ 発 明 者 近 藤 務 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成工業株式会社総合研究所内

⑳ 出 願 人 三菱化成株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

\textcircled{21} 出 願 人 日研化学株式会社 東京都中央区築地5丁目4番14号

\textcircled{22} 代 理 人 弁理士 中谷 守也

明 細 書

1. 発明の名称

薬剤成分固定化組成物

2. 特許請求の範囲

1) 薬剤成分をメソ-エリスリトールの結晶及び/又は聚晶間に含有せしめてなる薬剤成分固定化組成物。

3. 発明の詳細な説明

(a) 発明の目的

(産業上の利用分野)

本発明は薬剤成分固定化組成物に関する。

本明細書に記載の「薬剤成分」とは、医薬及び栄養強化剤から選ばれた薬剤成分をいう。

(従来の技術)

従来、薬剤成分は、液状、粉末状、細粒状、顆粒状又は錠剤状等の種々の形態において使用されている。しかし、液状のものは輸送や取扱いに不便であるし、粉末状のものは流動性、計量性等の取扱い性が悪く、かつ包装工程で多くの労力や費用を要する等の欠点があった。そのために薬剤成分

は顆粒状や錠剤等に成形される場合が多い。

また、たとえばL-リジン、ストレプトマイシン、果糖、塩酸チアミン、塩酸ジフェドトラミン等の粉末状又は顆粒状のものは、湿度の高い空气中に放置すると吸湿してべとべと状のものとなったり、固結したりして使用しにくいし、さらに吸湿等によって分解や着色が促進される等の欠点がある。また、薬剤成分の種類によっては、たとえばカフェインやテオフィリンなどのように苦みが強いつきには、増量ないしは甘味付与等の目的でショ糖や乳糖などを添加することがあるが、ショ糖や乳糖を添加すると必ず酸性や高カロリーのものになるなどのために健康上好ましくなかったり、ショ糖の場合にはさらに吸湿性や、酸、アルカリ若しくは熱による着色の問題等も発生する。

(発明が解決しようとする問題点)

本発明は、空气中に放置しても非吸湿性、非変質性であり、包装や取扱いや使用が容易な結晶状態であり、しかも服用等にもなんら支障のない状態のものに、種々の薬剤成分を固定化した薬剤

成分固定化組成物を提供しようとするものである。

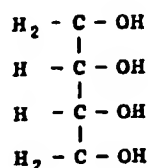
(b) 発明の構成

(問題点を解決するための手段)

本発明者は、前記の問題点を解決するために種々研究を重ねた結果、薬剤成分をメソ-エリスリトールの結晶中及び／又は聚晶間に含有せしめて固定化することにより、その目的を達成することができたのである。

すなわち、本発明の薬剤成分固定化組成物は、薬剤成分をメソ-エリスリトールの結晶及び／又は聚晶間に含有せしめてなるものである。

本発明におけるメソ-エリスリトールは、構造式



で表わされる四価の糖アルコールであり、分子量122、融点119℃の白色結晶で、外観がし

物を製造する代表的な方法は、薬剤成分を添加したエリスリトールの過飽和水溶液からエリスリトールの結晶を析出させる方法である。

すなわち、薬剤成分を添加したエリスリトールの過飽和水溶液からエリスリトールの結晶を成長・析出させると、その生成結晶中及び／又は聚晶間にその添加成分が含まれてきて、本発明の固定化組成物が容易に得られる。この場合に、エリスリトール水溶液が過飽和状態にある限りは、結晶の析出を続行させることができるから、薬剤成分を添加した比較的高い濃度のエリスリトール飽和溶液を冷却しながら析出させるのが望ましい。

そのエリスリトール結晶の析出は、静置結晶法、及び流動結晶法のいずれの方法も用いることができるが、静置結晶法の方が薬剤成分の含有量の多い結晶が得られる。この場合に析出するエリスリトール結晶の大きさ、結晶中及び／又は聚晶間に含有されてくる薬剤成分の量は、エリスリトール水溶液の過飽和度、冷却速度、攪拌条件などによって変化するから、これらの諸条件を制御するこ

とによって、結晶の大きさや薬剤成分の含有量を成る程度調節することができる。また、薬剤成分の含有量の調節は、エリスリトール水溶液に対する薬剤成分の添加割合の制御によっても行なうことができる。

糖のグラニュー糖に似ていて、水に溶け、非消化性(低カロリー性)、非う蝕性である。メソ-エリスリトール(以下、単に「エリスリトール」と略称する)は、天然の藻類、キノコ類などに含まれ、また日本酒、ワイン、醤油などにも少量含まれている。その甘味の強さ及び甘味質は、パネルテスト結果によれば、甘味の強さがしゝ糖よりやや弱く、ぶどう糖よりやや強く、しゝ糖の約75～80%の甘味強さに相当し、口当りがしゝ糖の甘味に近いが、後味がしゝ糖よりも甘味が残らない。また、エリスリトールは酸やアルカリ等により褐色に変色しないなど化学的にも安定である。

エリスリトールは、ぶどう糖を基質とする醗酵法、D-バラフィン(2,3-エピペンタン-2,3-ジオール)を基質とする醗酵法、酒石酸を還元する方法、セルロースや澱粉を過ヨウ素酸で酸化したのち水素添加及び加水分解する方法等の方法で製造することができる。

本発明の固定化組成物は、かかるエリスリトールの結晶中及び／又は聚晶間に薬剤成分を含有せしめて固定化したものであるが、その固定化組成

とによって、結晶の大きさや薬剤成分の含有量を成る程度調節することができる。また、薬剤成分の含有量の調節は、エリスリトール水溶液に対する薬剤成分の添加割合の制御によっても行なうことができる。

流動結晶法における結晶槽は開放型及び真空型のいずれを用いてもよい。揮発性成分の多い薬剤成分を添加して結晶析出させる場合には静置法が好ましい。エリスリトールの過飽和水溶液は、液温20～70℃の広い範囲内において結晶の析出をさせることができるから、揮発しやすい成分等を含む薬剤成分を固定化する場合には、比較的低温のエリスリトール水溶液に薬剤成分を添加して結晶の析出を行なわせるようにするのが望ましい。

静置法を用いて比較的低温の飽和水溶液から長時間を要して析出させたエリスリトール結晶は、大きくて扁平な、いわゆる「ロック冰糖」様の外観を有する結晶となるが、かかる大きな結晶は必要に応じて破碎して粒度をそろえれば、しゝ糖の

結晶に類似した美麗な結晶の固定化組成物が得られる。

静置結晶法を用いて本発明の固定化組成物を製造する代表的な態様例について述べると、薬剤成分は、通常、濃度30重量%以上、好ましくは50重量%以上のエリスリトール水溶液に添加する。たとえば、ビタミンB₂を固定化した本発明の固定化組成物を製造する場合に例をとれば、温度70℃、濃度50重量%のエリスリトール水溶液にビタミンB₂粉末を0.02～4重量%、好ましくは0.1～2重量%加えて溶解させ、室温で放置して冷却してエリスリトールの結晶を析出させる。この場合に種晶としてエリスリトールの微結晶を少量添加して起晶させてもよいが、その添加をしなくても容易に起晶させることができる(なお、流動結晶法の場合には、より起晶が容易である)。

エリスリトール水溶液の各種の温度における飽和濃度は、下表に示すとおりであるから、上記の放冷により冷却しながら結晶の析出をさせる場合には、出発エリスリトール水溶液中に含まれるエ

析出させた場合には、約6時間で結晶粒径が約1～5μmのビタミンB₂を固定化した組成物が得られた。この場合の固形分収率(すなわち

$\frac{\text{結晶状組成物}}{\text{溶液中の溶解固形分}} \times 100$)は37%であった。

また、特に吸湿性のある薬剤成分、たとえばL-リジン、ストレプトマイシン、サルチル酸グリセリン、ビタミンB₁などを含む前記のような方法で得られる固定化組成物は、さらにその固定化組成物を種晶として用いて、エリスリトール過飽和水溶液(薬剤成分を添加していないもの)中で、上記の静置法を用いて結晶成長をさせると、薬剤成分を含む固定化組成物の外周にエリスリトールの結晶のみからなる外層が形成された二層構造の結晶が得られるから、かかる二層構造を有する固定化組成物は、薬剤成分自体が吸湿性の高いものであっても、著しく吸湿性の少ないものとなる。

また、水分含有量の著しく少なく、かつ空気中において放置したときの吸湿性の少ない固定化組成物を得るもう一つの方法は、前記のようにして

リスリトール量から最終放冷温度における飽和濃度分に相当するエリスリトール量を除いた量のエリスリトールは、結晶として析出してくる。

エリスリトール水溶液の飽和濃度

| 温 度 | 飽和濃度 |
|-----|---------|
| 80℃ | 73.2重量% |
| 60℃ | 61.8 " |
| 40℃ | 46.8 " |
| 20℃ | 33.2 " |

なお、結晶の析出をさせるエリスリトール水溶液の過飽和度が高すぎると、育晶中に微結晶が生成しやすく、結晶粒径の不揃いな製品が得られやすい。このような場合には、エリスリトール水溶液の冷却速度をコントロールして、過飽和度が過度にならないようにする。

そして、前記の温度70℃、濃度50重量%のエリスリトール水溶液に粉末ビタミンB₂を1重量%添加して溶解したものを室温で放置したのち、冷蔵庫に入れて5℃に冷却する静置結晶法で結晶

得られた固定化組成物を真空乾燥したものを、エリスリトール又はエリスリトールに比較的少量の糖若しくは糖アルコールを加えたものの加熱融解液に浸漬して該融解液によって固定化組成物を被覆する方法である。この方法で得られた固定化組成物の被覆物は、薬剤成分を含有せしめたエリスリトール結晶(すなわち固定化組成物)の外周にエリスリトール又はエリスリトールと糖若しくは糖アルコールとの混合物からなる外層が形成された二層構造を有するものとなるので、その吸湿性が著しく少なくなる。

(実施例)

以下に、実施例をあげてさらに詳述するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

実施例1

濃度55重量%のエリスリトール水溶液100gに、液温が70℃に冷却された時点でビタミンB₂粉末を下表に示すように0.5～4gの種々の割合でそれぞれ添加し、よく混合したのち室温に放

置して放冷しながら4時間結晶の成長をさせ、さらに冷蔵庫で5℃で2時間結晶の成長をさせたのち、生成結晶と母液を分離した。分離された結晶の表面に附着している糖液を5℃及び濃度70重量多のアルコール水溶液で洗浄してから、70℃で3時間真空乾燥させた。得られた各結晶のビタミンB₂含有量は、それぞれ下表に示すとおりであった。

| エリスリトール100gに対するビタミンB ₂ 添加量 | 生成結晶量 | 生成結晶中のビタミンB ₂ 含有量 |
|---------------------------------------|-------|------------------------------|
| 0.5g | 38.5g | 0.1重量多 |
| 1.0g | 37.0g | 0.3 |
| 1.5g | 33.4g | 0.3 |
| 2.0g | 31.6g | 0.4 |
| 4.0g | 12.0g | 0.4 |

得られたビタミンB₂含有エリスリトール結晶を粒径32メッシュ、篩下〜80メッシュ、篩上に調整したものは、粉末B₂と比べて計量性及び流動性が

エリスリトールで被覆した。得られた表面被覆結晶及びL-リジン塩酸塩粉末を、30℃、RH79%の空气中でそれぞれ2週間放置したときの吸湿水分量は、エリスリトール被覆結晶が0.20重量多であるのに対し、L-リジン塩酸塩粉末が18.20重量多であった。また、L-リジン塩酸塩粉末が特異な弱い臭気があるのに対し、エリスリトール被覆結晶は全くの無臭であった。

(c) 発明の効果

本発明の固定化組成物は、^取締性に優れ、空气中においても吸湿等の経時変化が少なく、外観が美しい結晶状である。

著しく良好であった。

実施例2

ビタミンB₂にかえて、グリセリン10gを用い、そのほかは実施例1と同様にして固定化組成物を得た。

生成結晶量は35gであり、生成結晶中のグリセリン含量は0.4重量多であった。

実施例3

濃度60重量多のエリスリトール水溶液100gに、液温が75℃に冷却した時点でL-リジン塩酸塩粉末を5g添加し、よく混合してから室温で放冷しながら5時間結晶の成長をさせ、さらに5℃の冷蔵庫中で4時間結晶の成長させたのち、生成結晶を母液と分離した。分離結晶の表面に附着した糖液を5℃及び濃度70重量多のアルコール水溶液で洗浄したのち、70℃で3時間真空乾燥させた。

得られた結晶中のL-リジン塩酸塩含有量は0.20重量多であった。次いで、この結晶を120℃のエリスリトール融解液に浸漬し、結晶表面を

特許出願人 三菱化成工業株式会社

日研化学株式会社

代理人 弁理士 中 谷 守 也